

~~REPLACED BY
ART 34 AMDT~~

Patent Claims

1. Transdermal therapeutic system (TTS) comprising an active-substance-containing adhesive matrix, in which the active substance is Rotigotine ((-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol), characterized in that the adhesive matrix contains a hot-meltable adhesive.
2. TTS as in claim 1, in which the Rotigotine is dispersed and partly or completely dissolved.
3. TTS as in one of the preceding claims, for which the active-substance-containing adhesive matrix is produced by metering the Rotigotine into the solvent-free melt of the adhesive matrix at a temperature of between 70°C and 200°C.
4. TTS as in one of the preceding claims, in which the hot-meltable adhesive consists of a mixture of an amine-resistant silicone adhesive and at least one suitable softener.
5. TTS as in claim 4, in which the softener is an organic wax.
6. TTS as in claim 4 or 5, in which the softener is ceresine or ozokerite.
7. TTS as in one of the preceding claims, in which the proportion of the Rotigotine in the adhesive layer is 4-40 weight%.
8. TTS as in one of the preceding claims, in which the proportion of the Rotigotine in the adhesive layer is 9-30 weight%.
9. TTS as in one of the claims 1-7, in which the proportion of the Rotigotine in the adhesive layer is 20-40 weight%.
10. TTS as in one of the preceding claims, in which the Rotigotine is present as the active ingredient in the form of a base.

REPLACED BY
AMT 34 A3 DT

11. TTS as in one of the preceding claims, in which the active-substance-containing adhesive matrix additionally contains an internal-phase component selected from the group of

- (a) hydrophilic or amphiphilic polymers
- (b) hydrophilic or amphiphilic copolymers
- (c) mixtures of (a) and/or (b) with pharmaceutically acceptable softeners
- (d) condensates from glycerin and fatty acids or polyols
- (e) suitable mixtures of the components (a)-(d)

12. TTS as in claim 11, in which the internal-phase component is selected from the group of polysaccharides, substituted polysaccharides, polyethylene oxides, polyvinyl acetates, polyvinyl pyrrolidones, copolymers from polyvinyl pyrrolidone and (poly)vinyl acetate, polyethylene glycol, polypropylene glycol, copolymers from ethylene and vinyl acetate, glycerin-fatty acid ester as well as mixtures of polyvinyl alcohol with glycerin.

13. TTS as in one of the claims 1-3, characterized in that the adhesive matrix comprises

- (a) 50-99 weight% of a hot-meltable adhesive
- (b) 4-40 weight% Rotigotine
- (c) 0-40 weight% of an internal-phase component
- (d) 0-10 weight% other adjuvants

14. TTS as in one of the claims 1-3, for which the hot-meltable adhesive (a) selected is

- (a1) an EVA adhesive
- (a2) an SxS adhesive, or
- (a3) a mixture of
 - (i) 70-99 weight% of an amine-resistant silicone adhesive
 - (ii) 1-30 weight% of a suitable softener

REPLACED BY
PART 34 AMDT

15. TTS for the continuous transdermal administration of Rotigotine, characterized in that, for a period of at least 5 days following its application on human skin, said TTS induces in the patient an average plasma concentration of 0.4 to 2 ng per ml Rotigotine.
16. TTS as in claim 15, characterized in that the TTS induces in the patient an average plasma concentration of 0.4 to 2 ng/ml Rotigotine for a period of at least 5 days.
17. TTS for the continuous transdermal administration of Rotigotine, characterized in that the Rotigotine is transported through the skin at a steady-state flux rate of 200-300 μg per hour for at least 5 days.
18. TTS as in one of the claims 15-17, said TTS comprising a Rotigotine-containing layer characterized in that the active-substance-containing layer
 - (a) contains Rotigotine in a percentile proportion of at least 20 weight%,
 - (b) has a Rotigotine content of at least 2.0 mg/cm², and
 - (c) optionally contains an organic wax and/or internal-phase component in an amount sufficient to retard the release of the active substance.
19. Method for producing a TTS that encompasses a adhesive matrix containing Rotigotine as the active substance, characterized in that prior to their lamination the components of the adhesive matrix are melted and homogenized, solvent-free, at temperatures between 70°C and 200°C.
20. Method as in claim 19, characterized in that the components of the adhesive matrix are melted and homogenized in an extruder.
21. Use of Rotigotine in the production of a TTS by the hot-melt method, characterized in that the Rotigotine is introduced, at temperatures between 70°C and 200°C, in the TTS adhesive matrix that has been premelted without solvents.

REPLACED BY
PART 34 AMDT

22. Method or use as in one of the preceding claims, whereby the hot-melting process takes place at temperatures between 120°C and 160°C.
23. Method or use as in one of the preceding claims, whereby the Rotigotine is introduced, in the adhesive-matrix melt, in its solid state.
24. Method or use as in one of the preceding claims, whereby the adhesive matrix, produced by the hot-melting process, contains Rotigotine at a purity level of at least 98% as measured by HPLC at 220 nm and 272 nm.
25. TTS, method or use as in one of the preceding claims, in which, in lieu of Rotigotine, a Rotigotine prodrug is used or present.
26. TTS, method or use as in claim 25, in which the Rotigotine prodrug is a Rotigotine ester or carbamate.



The Legal Translating Service

A Division of Linguistic Systems, Inc.

P.O. Box 390031 • 130 Bishop Richard Allen Drive • Cambridge, Massachusetts 02139 • Telephone 617-864-3900

Certification of Translation

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
COUNTY OF MIDDLESEX

On this day of January 12, 2005

Warner V. Heinz

of The Legal Translating Service, a division of Linguistic Systems, Inc., 130 Bishop Richard Allen Drive, Cambridge, Massachusetts 02139, being duly sworn, declared that the attached translation has been made faithfully of his own knowledge by himself and that the attached translation is a true and correct English version of the original German document, to the best of his knowledge and belief.

His qualifications as translator include familiarity with German as a native language and with English, French, and Spanish as acquired languages, and with said languages as languages of instruction and use for more than 35 years, and that he received a Bachelor of Science as well as a Masters in Business Administration from Ludwig Maximilian University in Munich, Germany and that he is employed as a freelance translator by Linguistic Systems, Inc.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Craig Rush".

Craig Rush
Translation Manager

On this, January 12, 2005 before me, the undersigned notary public, personally appeared Craig Rush, proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personal knowledge of identity, to be the person whose name is signed on this document above, and acknowledged to me that he signed it voluntarily for its stated purpose.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Hugh McAden Oechler".

Hugh McAden Oechler
Notary Public
My commission expires March 28, 2008

Ansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) umfassend eine den Wirkstoff Rotigotin ((-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol) enthaltende wirkstoffhaltige Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix einen heißschmelzfähigen Haftkleber enthält.
5
2. TTS nach Anspruch 1, wobei das Rotigotin im heißschmelzfähigen Haftkleber dispergiert, teilweise oder vollständig gelöst ist.
10
3. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rotigotin-haltige Klebermatrix hergestellt wurde, indem das Rotigotin bei einer Temperatur zwischen 70°C und 200 °C in die lösungsmittelfreie Schmelze der Klebermatrix dosiert wurde.
15
4. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der heißschmelzfähige Haftkleber aus einer Mischung eines amin-resistenten Silikonhaftklebers mit mindestens einem geeigneten Weichmacher besteht.
- 20 5. TTS nach Anspruch 4, wobei der Weichmacher ein organisches Wachs ist.
6. TTS nach einem der Ansprüche 4-5, wobei der Weichmacher Ceresin oder Ozokerit ist.
- 25 7. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotinin in einem Anteil von 4-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
8. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 9-30 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
30
9. TTS nach einem der Ansprüche 1-7, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 20-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
- 35 10. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotinin als Wirkstoffbase vorliegt.

11. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wirkstoffhaltige Klebermatrix ferner eine innere Phase-Komponente enthält, die ausgewählt ist aus der Gruppe

5

- (a) hydrophiler oder amphiphiler Polymere,
- (b) hydrophiler oder amphiphiler Copomere,
- (c) Mischungen aus (a) und/oder (b) mit pharmazeutisch akzeptablen Weichmachern,
- 10 (d) Kondensate aus Glycerin und Fettsäuren oder Polyolen,
- (e) geeignete Mischungen aus den Bestandteilen (a)-(d).

12. TTS nach Anspruch 11, wobei die innere Phase-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe Polysaccharide, substituierte Polysaccharide, Polyethylenoxide, Polyvinylacetate, Polyvinylpyrrolidone, Copomere aus Polyvinylpyrrolidon und (Poly)vinylacetat, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Copomere von Ethylen und Vinylacetat, Glycerin-Fettsäureester sowie Mischungen aus Polyvinylalkohol mit Glycerin.

- 20 13. TTS nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix umfasst

- (a) 50-99 Gew% eines heißschmelzfähigen Haftklebers,
- (b) 4-40 Gew% Rotigotin,
- 25 (c) 0-40 Gew% innere Phase-Komponente,
- (d) 0-10 Gew% weitere Hilfsstoffe.

- 30 14. TTS nach einem der Ansprüche 1-3, wobei der heißschmelzfähige Haftkleber ausgewählt ist aus

- (a1) einem EVA-Haftkleber,
- (a2) einem SxS-Haftkleber oder
- (a3) einem Gemisch aus
 - (i) 70-99 Gew% eines amin-resistenten Silikonklebers,
 - 35 (ii) 1-30 Gew% eines geeigneten Weichmachers.

15. TTS zur kontinuierlichen transdermalen Verabreichung von Rotigotin, dadurch gekennzeichnet, dass das TTS nach dem Auftrag auf menschliche Haut über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen beim Patienten eine mittlere Plasmakonzentration von 0.4 – 2 ng/ml Rotigotin induziert.
5
16. TTS nach Anspruch 15 wobei das TTS über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen beim Patienten eine mittlere Plasmakonzentration von 0.4 – 2 ng/ml Rotigotin induziert.
- 10 17. TTS zur kontinuierlichen transdermalen Verabreichung von Rotigotin, dadurch gekennzeichnet, dass Rotigotin über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen in einer steady-state Fluxrate von 200-300 µg pro Stunde durch die Haut transportiert wird.
18. TTS nach einem der Ansprüche 15-17, wobei das TTS eine Rotigotin-haltige Schicht enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die wirkstoffhaltige Schicht
15 (a) einen Rotigotinanteil von mindestens 20 Gew% enthält,
(b) einen Rotigotingeinhalt von mindestens 2,0 mg/cm² aufweist und
(c) optional eine die Wirkstofffreisetzung retardierende Menge eines organischen Wachses und/oder einer inneren Phase-Komponente enthält.
20
19. Verfahren zur Herstellung eines TTS, umfassend eine Rotigotin als Wirkstoff enthaltende Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestandteile der Klebermatrix vor dem Laminieren bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C lösungsmittelfrei geschmolzen und homogenisiert werden.
25
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmelzen und Homogenisieren der Bestandteile der Klebermatrix im Extruder durchgeführt wird.
21. Verwendung von Rotigotin bei der Herstellung eines TTS im Heißschmelzverfahren, dadurch gekennzeichnet, dass das Rotigotin bei Temperaturen zwischen 70°C und 30 200°C in die lösungsmittelfrei vorgeschr molzene Klebermatrix des TTS eingebracht wird.

22. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Heißschmelzverfahren bei Temperaturen zwischen 120°C und 160°C stattfindet.
- 5 23. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in fester Form in die Schmelze der Klebermatrix eingebracht wird.
- 10 24. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in der durch Heißschmelzverfahren hergestellten Klebermatrix in einer Reinheit von mindestens 98%, gemessen per HPLC bei 220 nm und 272 nm, vorliegt.
- 15 25. TTS, Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei statt Rotigotin ein Prodrug von Rotigotin verwendet wird bzw. zugegen ist.
26. TTS, Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 25, wobei das Rotigotin-Prodrug ein Ester oder Carbamat von Rotigotin ist.